

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**

B-460/F1 1/2  
05

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1998年 5月 8日

出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第125991号

出 願 人  
Applicant (s):

味の素株式会社

2000年 9月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造

出証番号 出証特2000-3070547

【書類名】 特許願

【整理番号】 MA43726

【提出日】 平成10年 5月 8日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【発明の名称】 新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法

【請求項の数】 2

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

    【氏名】 岸下 明弘

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

    【氏名】 長嶋 一孝

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

    【氏名】 石田 寛敏

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

    【氏名】 永井 武

【特許出願人】

    【識別番号】 000000066

    【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100064687

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 霜越 正夫

【電話番号】 03-5205-2384

【選任した代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049401

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9607453

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも  $7.1^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}$ 、 $17.3^{\circ}$  及び  $17.7^{\circ}$  の回折角度 ( $2\theta$ 、CuK $\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とする N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶。

【請求項2】 少なくとも  $6.0^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ}$ 、 $8.2^{\circ}$  及び  $16.5^{\circ}$  の回折角度 ( $2\theta$ 、CuK $\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示す N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを水分含量が3重量%未満になるまで乾燥することを特徴とする請求項1に記載の新規結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高甘味度甘味物質 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規な結晶及びその製造方法に関する。因みに、L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルは、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種で APM または アスパルテーム と略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APM または アスパルテーム の誘導体と考えることができ、そこで以下、これを、N-(3,3-ジメチルブチル)-APM と略記する。

【0002】

【従来の技術】

この化合物 (N-(3,3-ジメチルブチル)-APM) は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも50倍であり、シュクロース (食卓砂糖) の約10,000倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

【0003】

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とす

るものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるよう方法によって調製されなければならない。更に、このような方法は、工業規模で使用可能とするために、再現性があり比較的低いコストであるように確立されていなければならない。

【0004】

既に知られているN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの結晶構造は、WO95/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも $6.0^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ}$ 、 $8.2^{\circ}$ 及び $16.5^{\circ}$ の回折角度( $2\theta$ 、CuK $\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

【0005】

しかしながら、上記のA型結晶は、水に対する溶解速度が遅く、製品品質の面から商業上、工業上問題となっていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

前項記載の従来技術の背景下に、本発明の課題は、溶解性の改善された、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、乾燥しているA型結晶の水分含量は、通常、3～6重量%（結晶水を含む）であるが、このA型結晶を更に乾燥し、水分含量を3%未満とすることにより、結晶水が脱離した溶解性の改善されたN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶が得られることを見だし、このような知見に基づいて本発明を完成するに至った。因みに、この新規な結晶は、C型結晶と称することにした。

【0008】

すなわち、本発明は、CuK $\alpha$ 線を用いる粉末X線回折法で測定した場合に、A型結晶とは異なる回折角度において、即ち、少なくとも7.1°、19.8°、17.3°及び17.7°の回折角度(2 $\theta$ )において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とするN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶(C型結晶)並びにそのような結晶の製造法に関するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のC型結晶は、先に説明したように、例えば、A型結晶を水分含量が3重量%未満となるまで乾燥することにより得ることができる。

【0010】

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの製造方法は各種の合成法など種々のものが知られているが、本発明の結晶はN-(3,3-ジメチルブチル)-APMそのものの製造方法に依らずに得られることは言うまでもない。

【0011】

A型結晶を乾燥して本発明のC型結晶を得るための乾燥装置には、特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥器、スプレードライヤー、ミクロンドライヤー等を広く用いることができるが、好ましくは真空乾燥器である。

【0012】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0013】

参考例1：N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの調製

ガス状の水素を液体層へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水700ml、酢酸4.21ml、10%パラジウム炭素20g、メタノール1,300ml、アスパルテーム56g、および3,3-ジメチルブチルアルデヒド25mlである。

## 【0014】

反応器を窒素ガス気流で充填した後、反応混合物を流速200ml/分で室温において水素化した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で生成物を分析することによりモニターした。6時間の水素化反応の後、この反応を窒素ガス気流で反応器を満たし、触媒を微細孔フィルター（0.45  $\mu$ m）で濾過することにより停止した。

## 【0015】

得られた濾過液（1,494g）を分析した結果、収率は81%であった。続いてこの濾過液を281gまで濃縮し、メタノールを除去し、10℃で一晩攪拌しながら結晶を析出させた。最終的に、87gのN-（3,3-ジメチルブチル）-APM白色湿結晶（収率77%）を、高純度（99%以上、HPLC）で得た。

## 【0016】

## 参考例2：A型結晶の製造

参考例1において調製したN-（3,3-ジメチルブチル）-APMの一部を使用して、N-（3,3-ジメチルブチル）-APMの濃度が3重量%となるようにN-（3,3-ジメチルブチル）-APM水溶液100gを調製した（60℃で溶解）。次に、これを60℃から30℃まで5分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が30℃に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を30℃に保持し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

## 【0017】

（a）上記で得られた湿結晶をCuK $\alpha$ 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図1に示す。

## 【0018】

図から明らかなごとく、この湿結晶は少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°に特徴的な回折ピークを示し、A型結晶であった。

## 【0019】

また、（b）この湿結晶を50℃に設定された真空乾燥器内に設置し、水分含量が5重量%になるまで乾燥を行った。このようにして得られた乾燥結晶をCu



K $\alpha$ 線を用い、粉末X線回折法で測定した結果、やはりA型結晶であった。

【0020】

更に、IRスペクトル(KBr)測定の結果、WO95/30689に記載の値と一致した。

【0021】

#### 実施例1：C型結晶の製造

上述の水分含量が5重量%の乾燥A型結晶を真空乾燥器で、継続して水分含量が0.8重量%となるまで乾燥した。

【0022】

この乾燥結晶をCuK $\alpha$ 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図2に示す。

【0023】

図から明らかなごとく、乾燥結晶は少なくとも7.1°、19.8°、17.3°及び17.7°において特徴的な回折ピークを示した。先に言及したように、この結晶は、C型結晶である。

【0024】

#### 検査例1：乾燥結晶の溶解速度測定

A型結晶(参考例2の(b))及びC型結晶(実施例1)の溶解速度を、以下に示す方法で測定した。すなわち、各結晶約300mgを内径8mm $\phi$ 、深さ12mmの打錠ウスに入れ、井内盛栄堂製「ハイレッシャージャッキJ-1型」を用いて300kg/cm<sup>2</sup>Gで打錠し、溶解速度測定用試料を調製した。溶解速度測定は、富山産業株式会社製「DISSOLUTION TESTER (NTR-6100)」を使用し、打錠面のみが露出した打錠ウスを20℃に保たれた300mlのイオン交換水に投入し、攪拌回転数を200rpmとして固有溶解速度を測定した。

【0025】

その結果、A型結晶は30分で17mg、60分で34mg、そして120分で69mgが溶出したのに対し、C型結晶は30分で25mg、60分で42mg、そして120分で86mgも溶出した。

【0026】

以上から明らかなように、本発明のC型結晶は、A型結晶に比べ、溶解性が著しく改善された有用な結晶であることが判明した。

【0027】

【発明の効果】

高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの結晶の製造において、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶の発見により、製品品質を著しく向上せしめることができた。

【図面の簡単な説明】

【図1】

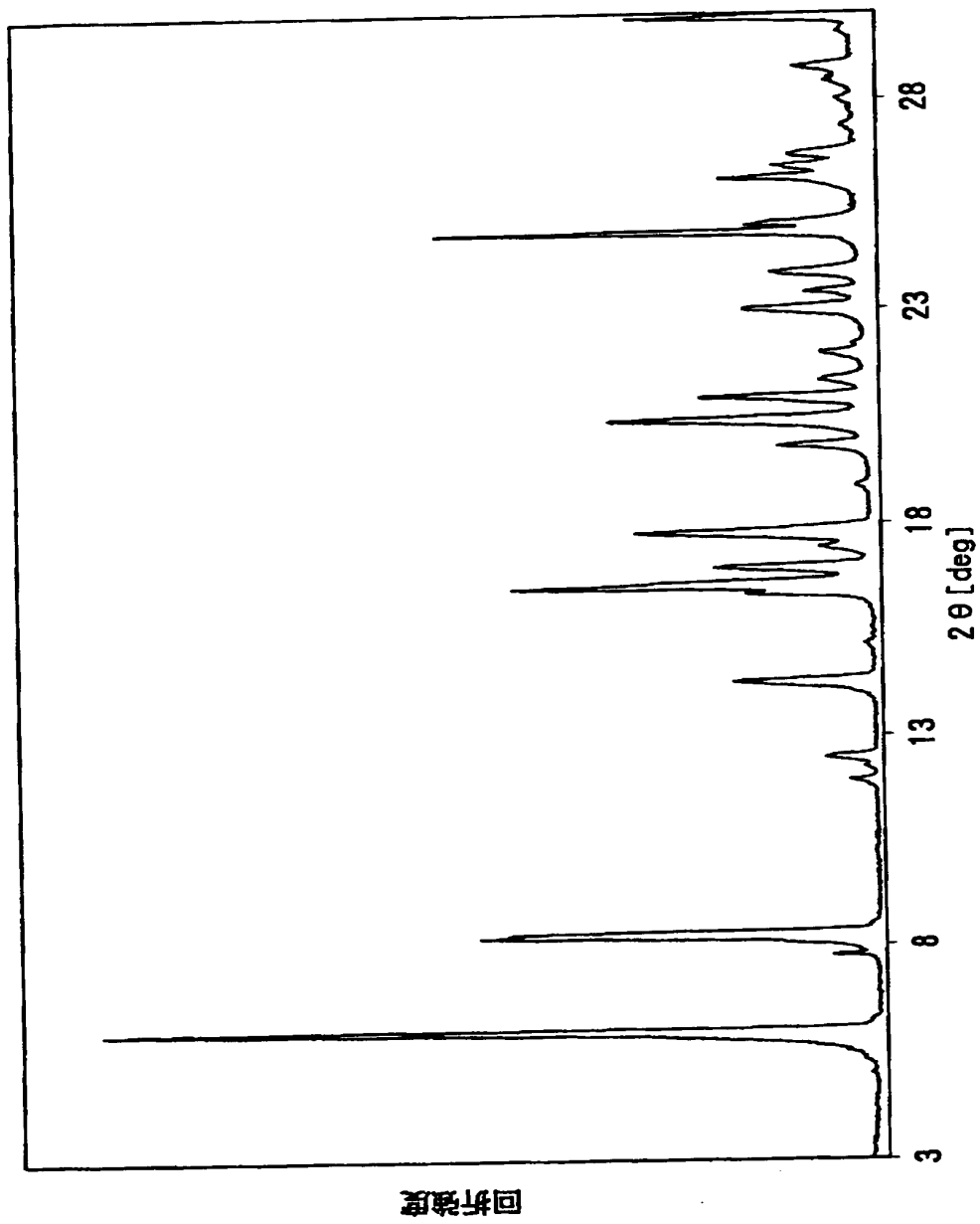
A型結晶の粉末X線回折図である。

【図2】

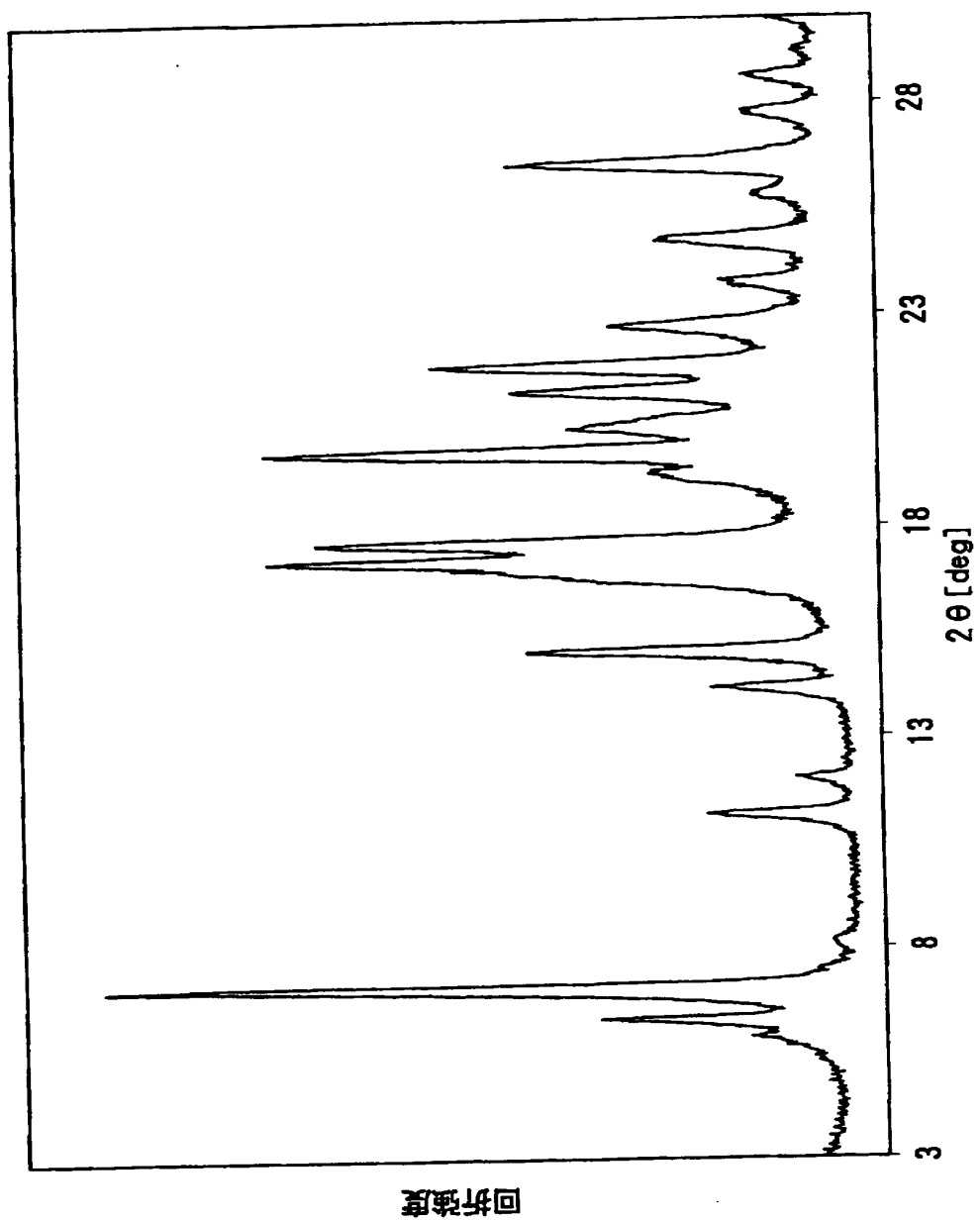
C型結晶の粉末X線回折図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 高甘味度甘味料N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの、溶解性の改善された産業上有用な結晶を提供すること。

【解決手段】 例えば、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 $\theta$ 、CuK $\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(A型結晶)を水分含量が3重量%未満になるまで乾燥する。このように乾燥処理した結晶は、溶解速度の優れたN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規な結晶(C型結晶)であって、この結晶は粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも7.1°、19.8°、17.3°及び17.7°の回折角度(2 $\theta$ 、CuK $\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示す。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000000066  
【住所又は居所】 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号  
【氏名又は名称】 味の素株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100064687  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 5 番 2 号 高愛ビル 9  
階 B 号室 たくみ特許事務所  
【氏名又は名称】 霜越 正夫  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100102668  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 5 番 2 号 高愛ビル 9  
階 たくみ特許事務所  
【氏名又は名称】 佐伯 憲生

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号  
氏 名 味の素株式会社